

Forschungsschwerpunkt 2006: Ernährung und Entzündung

Lehrstuhl für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München

Einfluss von Sekretionsprodukten der Fettzelle auf das Wachstum von Kolonkarzinomzellen

Übergewicht und Adipositas (krankhaftes Übergewicht) bedrohen zunehmend die modernen Gesundheitssysteme. Diese Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für einige Krebserkrankungen z. B. bösartigen Dickdarntumoren assoziiert. Adipositas ist durch eine Vermehrung der Fettgewebsmasse gekennzeichnet. Dieses Fettgewebe sezerniert eine Reihe potentiell wachstumsfördernder Faktoren wie Leptin. Eine vermehrte Zellproliferation im Dickdarm gilt als ein wichtiges Ereignis der Karzinomentstehung.

Sekundäre Pflanzenstoffe (SPS) sind Verbindungen des Pflanzenstoffwechsels, die für die Interaktion mit ihrer Umwelt von Bedeutung sind. Sie haben einen hohen Stellenwert für die Gesundheit des Menschen. Für eine Reihe von SPS wurde mehrfach berichtet, dass sie das Zellwachstum vermindern können. So wird häufig ein mögliches krebsminderndes Potential von SPS begründet.

In der durchgeführten Studie wurde untersucht, ob Sekretionsprodukte von Fettzellen zu einem Wachstum von HT-29-Kolonkarzinomzellen führen und ob dieses Wachstum durch SPS modifiziert werden kann.

Ergebnisse:

Zunächst wurden Fettzellen (Adipozyten) aus Fettgewebeproben isoliert und in einem Nährmedium kultiviert. Da Adipozyten sekretorisch aktive Zellen sind, die bestimmte Stoffe in das Medium abgeben, wurden auf diese Weise sogenannte konditionierte Medien gewonnen. Einige dieser konditionierten Medien führten zu einer signifikanten Proliferationssteigerung bei HT-29 Zellen – der Zelllinie eines humanen Adenokarzinoms des Kolon. Allerdings führen nicht alle Medien zu einer signifikanten Proliferation, so dass der Schluss nahe liegt, dass bestimmte Menschen eher dazu neigen, auf Grund von Übergewicht Dickdarmkrebs zu entwickeln als andere. Für das fettzellspezifische Sekretionsprodukt Leptin wurde vor kurzem gezeigt, dass es das Wachstum von HT-29 Zellen beschleunigt. Überraschenderweise zeigte sich jedoch, dass die Sekretion von Leptin in das Kulturmedium negativ mit der Wachstumsrate von HT-29 Zellen assoziiert war, so dass dieser Faktor in unserem komplexen System nicht für das beobachtete Wachstum verantwortlich gemacht werden kann.

Nachdem wir in unseren Studien nachweisen konnten, dass Kulturmedien von Fettzellen die Proliferation von HT-29 Zellen beeinflussen können, wollten wir in weiterführenden Untersuchungen testen, ob SPS einen Einfluss auf das Fettzell-stimulierte Wachstum vom HT-29 Zellen ausüben. Beispielsweise können Karotinoide zu vermehrtem Zelltod von Tumorzellen führen. Dieser Effekt kann zur protektiven Wirkung von Karotinoiden bezüglich der Entwicklung eines Dickdarmkrebses beitragen. Bisher ergaben unsere Versuche allerdings keine

eindeutige Verminderung des Zellwachstums. Das gleich gilt auch für Genistein, ein Flavonoid, das häufig in Obst und Gemüse vorkommt.

Schlussfolgerung:

Sekretionsprodukte von Fettzellen führen zu einem gesteigerten Zellwachstum, das möglicherweise für die Entstehung von Tumoren bei Adipositas verantwortlich sein könnte. Nach unseren derzeitigen Ergebnissen lässt sich nicht endgültig schlussfolgern, ob SPS einen positiven Effekt auf die Fettzell-vermittelte Proliferation von Kolonkrebszellen haben. Allerdings muss auch einschränkend bemerkt werden, dass unsere Fallzahl derzeit noch relativ klein ist und weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

Influence of secretory products from adipocytes on the proliferation of colon carcinoma cells

Overweight and obesity are an increasing threat to modern health economies. They are associated with an elevated risk of cancer diseases like malign colon tumors. Obesity is characterized by an elevated fat mass. Adipose tissue secretes a variety of factors with potential effects on cell growth e.g. leptin. Enhanced cell proliferation in the colon is considered to demonstrate a key event in the course of carcinogenesis.

Secondary plant metabolites (SPM) are products from the plant metabolism. These substances are needed to cope with environmental influences. They are considered to play a predominant role for human health. A variety of SPM were identified to reduce cell growth, which could substantiate their cancer reducing potential. In the present study it should be investigated if secretory products from adipocytes cause proliferation of HT-29 colon carcinoma cell growth could be modified by SPM.

Results:

Adipocytes were isolated from adipose tissue. These cells were subsequently kept in culture medium. As adipocytes demonstrate secretory active cells, this conditioned medium was collected for further experiments. The conditioned media resulted in a significant increase of HT-29 cells growth. Interestingly, not all media caused a significant stimulation of proliferation. Therefore, it is tempting to speculate that not every subject exhibits the same risk to develop colon cancer from obesity. The fat cell specific product leptin was recently shown to stimulate HT 29 cell growth. Surprisingly, leptin concentrations in the conditioned media were negatively correlated with cell growth. Therefore, leptin does not seem to be the responsible agent for the proliferation of carcinoma cells in our system.

After showing that conditioned adipocyte media affect proliferation of HT-29 cells, we wanted to see whether SPM could modulate the stimulated cell growth in a following study. Recently, it was shown for carotenoids that they cause an enhanced apoptosis rate of treated cells. An enhanced apoptosis rate is considered to contribute to the protective effects of carotenoids concerning colon cancer. So far, our results could not provide strong evidence that β -carotin modulates adipocyte-induced HT-29 proliferation substantially. The same applies to genistein, a flavonoid with potential tumor-protective effects, mainly present in fruits and vegetables.

Conclusion:

Secretory products from adipocytes cause an increased cell proliferation. This effect may be responsible for the development of obesity tumors. At the moment, we can not demonstrate a clear effect of SPM on adipocytes-mediated HT 29 proliferation. Further studies with a higher sample number are needed to substantiate the influence of SPM on colon carcinoma cells.

Autor: Dr. med Thomas Skurk